

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 septembre 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/080357 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 263/34**

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2005/000321

(22) Date de dépôt international :  
11 février 2005 (11.02.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0401507 13 février 2004 (13.02.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**SANOVI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **AR-  
NAUD-TAILLADES, Joëlle** [FR/FR]; 284, rue de la  
Piscine, F-34080 Montpellier (FR). **BARTH, Francis**  
[FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680 Saint  
Georges d'Orques (FR). **CONGY, Christian** [FR/FR]; 58,  
allée de la Marquise, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR).

**RINALDI-CARMONA, Murielle** [FR/FR]; 2, rue de  
Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : **KUGEL, Dominique**; Sanofi-Aventis, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

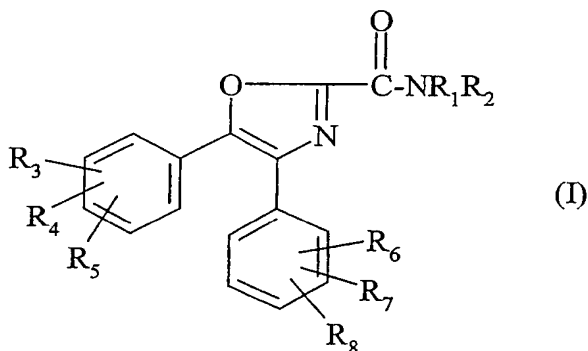
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: OXAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'OXAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) where R<sub>1</sub> = H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, R<sub>2</sub> = C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, a C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> non-aromatic carbocyclic group, a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, a heterocyclic group, a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkylene group with a carbocyclic group, a phenylalkylene group, a NR<sub>6</sub>R<sub>10</sub> group, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, together with the nitrogen atom to which they are bonded, are either a piperazin-1-yl or 1,4-diazepan-1-yl, or a piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> independently = H or halogen, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, trifluoromethyl or S(O)<sub>n</sub>Alk group in the form of a base or acid addition salts and in the hydrated or solvated state. The invention further relates to a method for preparation and therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : - R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; - R<sub>2</sub> représente un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ; un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalényle ; un radical hétérocyclique ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène portant un radical carbocyclique ; un groupement phénylalkylène ; un groupement NR<sub>6</sub>R<sub>10</sub> ; - ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle ; soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ; - R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ; à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/080357 A2



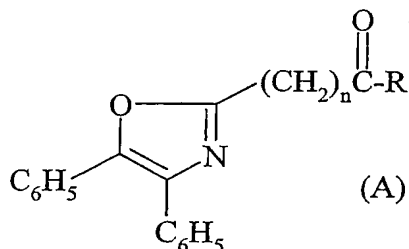
**WO 2005/080357 A2**

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

# DERIVES D'OXAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE.

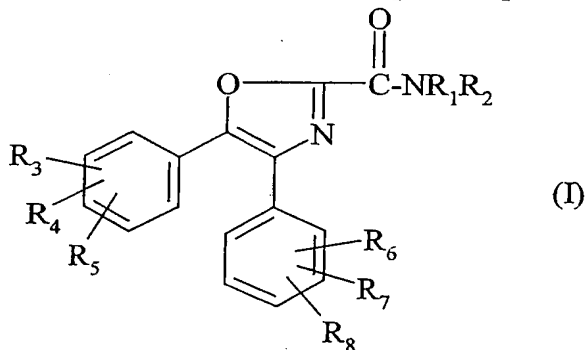
La présente invention se rapporte à des dérivés de 4,5-diaryl-1,3-oxazole-2-carboxamide, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

La demande de brevet français FR 2 085 675 décrit des composés de formule :



Les indications thérapeutiques décrites pour ces composés sont : les inflammations de l'appareil respiratoire, traumatismes de l'appareil locomoteur et oedèmes de tous genres.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>2</sub> représente :
  - un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;
  - un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalényle -1 ou -2 ;
  - un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, saturé, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyl ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyl ;

- un groupe (C1-C3)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C3-C12 non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C1-C4)alkyle ;
- un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C1-C3), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle ou (C1-C4)alcoyloxycarbonyl et non substitué ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C1-C4)alkyle, trifluorométhyle, (C1-C4)alcoxy, trifluorométhoxy ;
- un groupement NR9R10 ;
- ou R1 et R2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle ;
- soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou disubstitué par des groupes identiques ou différents choisis parmi un groupe phényle, benzyle, (C1-C4)alkyle, hydroxyle, cyano, (C1-C3)alcanoyl, (C1-C4)alcoyloxycarbonyl, (C1-C4)alcoyloxycarbonylamino, ou par un groupement CONR11R12 ou NR11R12 ;
- les groupes phényles ou benzyles substituant lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe méthyle, hydroxyle, méthoxy, cyano, acétyle ou méthoxycarbonyl ;
- soit un radical spiro[1H-inden-1,4'-pipéridine] ou un radical 3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridine], ledit radical étant non substitué ou substitué par un groupe oxo ;
- R3, R4, R5, R6, R7, R8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C1-C6)alkyle, (C1-C6)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sup>n</sup>Alk ; à la condition que R3, R4, R5, R6, R7, R8 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;
- R9 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R10 représente un groupe (C3-C6)alkyle, phényle ou C3-C10 cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C1-C4)alkyle ;
- ou R9 et R10 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une

ou plusieurs fois par un groupe substituant choisi parmi un groupe hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle ou un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- 5 - R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 3 à 7 atomes contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un
- 10 méthyle ;

- n représente 0, 1 ou 2 ;

- Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de

15 carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des sels

20 pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou

25 plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Par groupe alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré pour un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, les groupes *tert*-butyle, 2-méthylbutyl-2, 3,3-diméthylbutyl-2, étant

30 préférés pour un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle.

Par groupe alkylène, on entend un radical bivalent linéaire ou ramifié, le méthylène, le 1-méthyl méthylène, l'éthylène étant préférés.

Par groupe alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié, le groupe méthoxy

35 étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent le *cloalkyle* par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, *cloheptyle*, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécyle, bicyclo[2.2.1]heptyle, bicyclo[3.2.1]octyle ; bicyclo[3.1.1]heptyle. Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 3 à 11 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que aziridinyle, azétidinyle, morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yle, les radicaux pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

10

Par radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que pipéridin-4-yle ou pyrrolidin-3-yle, le radical *pyrrolidin-4-yle* étant préféré.

15

Par radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydrofuranyle, tétrahydro-2*H*-pyranyle, oxepanyle ; le tétrahydrofuranyle étant préféré.

20

Par hétérocycle monosaturé, saturé, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydrothiényle, tétrahydro-2*H*-thiopyranyle ou thiépanyle.

Selon la présente invention, on distingue les composés de formule (I) dans laquelle :

25

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle ;

soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par des groupes identiques ou différents choisis parmi un groupe phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy-carbonylamino ;

30

les groupes phényles ou benzyles substituant le *cloalkyle* étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe méthyle ;

35

- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy,

trifluorométhyle ou un groupement  $S(O)_nAlk$  ; à la condition que  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;

- $n$  représente 0, 1 ou 2 ;
- $Alk$  représente un groupe  $(C_1-C_4)alkyle$  ;

5 ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Selon la présente invention, on distingue en particulier les composés de formule (I) dans laquelle :

- $R_1$  et  $R_2$  ensemble avec l'atome d'azote ils sont liés constituent :
  - 10 . soit un radical pipérazin-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle ;
  - . soit un radical pipéridin-1-yle mono ou disubstitué par un groupe phényle, benzyle,  $(C_1-C_4)alkyle$ , hydroxyle, cyano,  $(C_1-C_3)alcanoyle$ ,  $(C_1-C_4)alcoxycarbonyle$ ,  $(C_1-C_4)alcoxycarbonylamino$ , ou par un groupement  $CONR_{11}R_{12}$  ou  $NR_{11}R_{12}$  ;

15 les groupes phényles ou benzyles substituants lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe méthyle, méthoxy, cyano, acétyle, méthoxycarbonyle ;

- . soit un radical spiro[1*H*-inden-1,4'-pipéridine] ou un radical 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridine], ledit radical étant non substitué ou substitué par un groupe oxo ;

20 -  $R_{11}$  et  $R_{12}$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)alkyle$  ou  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 3 à 7 atomes contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un

25 méthyle ;

- $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ; à la condition que  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ; préférentiellement  $R_3$  représente un 4-chloro ou 4-bromo, et  $R_6$  représente un 2-chloro,  $R_7$  représente un 4-chloro

30 ou un atome d'hydrogène et  $R_4, R_5, R_8$  représentent un atome d'hydrogène ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Selon la présente invention, on distingue tout particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle :

- $R_1$  et  $R_2$  ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent :
  - 35 . soit un radical pipérazin-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ;

soit un radical pipéridin-1-yle non substitué ou gemdisubstitué par un groupe phényle ou pipéridin-1-yle, et par un groupe cyano, acétyle, aminocarbonyle ou pyrrolidin-1-ylcarbonyle ;

le groupe phényle substituant lesdits radicaux étant non substitué ou substitué par un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou par un groupe méthyle, méthoxy, hydroxyle, cyano ou acétyle ;

soit un radical spiro[1*H*-inden-1,4'-pipéridine]  
 soit un radical 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridin]-3-one ;

R<sub>3</sub> est un 4-bromo ou un 4-chloro ;

R<sub>6</sub> est un 2-chloro ;

R<sub>7</sub> est un 4-chloro ou un atome d'hydrogène ;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> représentent un atome d'hydrogène ;  
 ainsi que leurs sels, leur solvats ou leurs hydrates.

On préfère les composés suivants :

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-4-(3-méthylphényl)pipérazine.

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-4-(3-méthoxyphényl)pipérazine.

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-4-(4-chlorophényl)pipérazine.

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-4-(3-fluorophényl)pipérazine.

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-4-(2-chlorophényl)pipérazine.

1-(4-(4-Chlorophényl)-1-[[{5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]pipéridin-4-yl)éthanone.

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-4-phénylpipéridine-4-carboxamide.

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]pipérazin-1-yl]phényl]éthanone.

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide.

1-(1-[[{4-(2-Chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone.

1-[[{5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl}] carbonyl]-4-phénylpipéridine-4-carbonitrile.



1-(3-Chlorophényl)-4-{{[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}pipérazine.

1'-{{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl}-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide.

5 Tout particulièrement, on préfère les composés suivants :

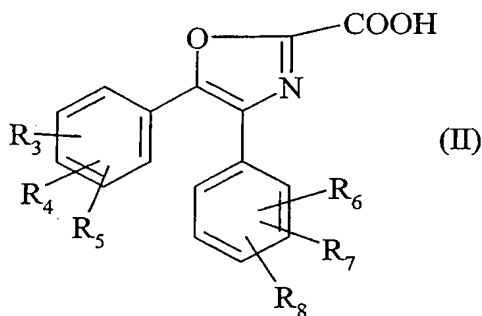
1-(1-{{[5-(4-Bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl}-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone.

1-(1-{{[5-(4-Bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl}-4-(3-chlorophényl)pipérazine.

10 1-(1-{{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl}-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention.

15 Ce procédé est caractérisé en ce que l'on traite l'acide de formule (II) ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



20 dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (III) dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels ou solvats.

25 Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylque en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(diméthylamino)-phosphonium (BOP) ou hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris-(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP).

35 Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir l'acide 1,3-oxazole-3-carboxylique ou son chlorure, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, dans un solvant inerte, tel qu'un solvant

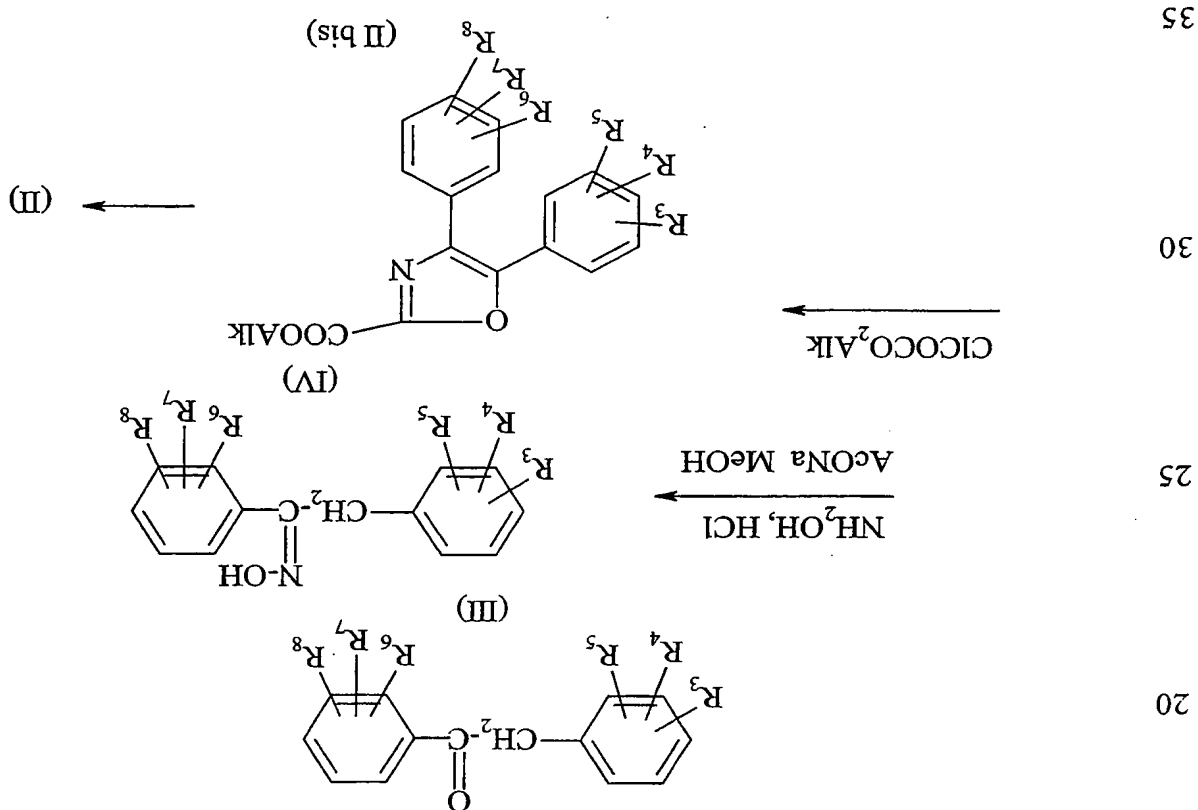
chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine (méthode A).

On peut également faire réagir un ester alkylé du composé de formule (II) sur une amine  $\text{NHR}_1\text{R}_2$ , dans un solvant inerte, en présence de triméthylaluminium (méthode B).

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le Schéma ci-après :

SCHEMA 1



Le composé de formule (III) peut être préparé par des méthodes connues telle que celle décrite dans la demande de brevet WO 03/07887, par action d'un dérivé d'acide phénylacétique sur un ester d'acide benzoïque en présence de NaHMDS (hexaméthylidisilazane de sodium).

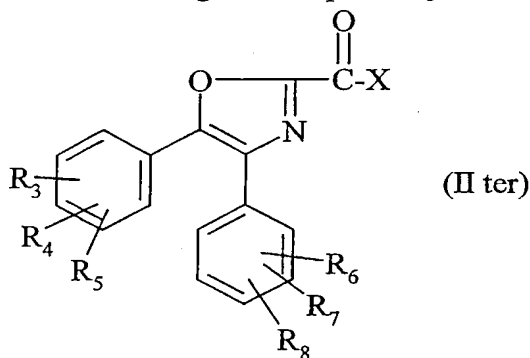
L'oxime de formule (IV) est obtenue par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur le composé de formule (III).

La cyclisation est ensuite effectuée par action d'un halogénure d'oxalate d'alkyle.

Des esters méthylique et éthylique de l'acide 4,5-diphényl-1,3-oxazole-2-carboxylique sont décrits dans le brevet US 3 622 595 et la publication Yakugaku Zasshi, 1962, 82, 140-143.

Les acides de formule (II) et les esters de formule (II bis) sont nouveaux lorsque  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  sont différents de l'hydrogène.

Ainsi la présente invention a également pour objet les composés de formule :



dans laquelle :

- X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou benzyle ;
- $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ;
- Alk représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;

à la condition que  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  ne soient pas simultanément l'hydrogène.

Lorsque X représente un groupe OH, les composés de formule (II ter) peuvent également exister à l'état de sels. De tels sels font partie de l'invention.

Selon la présente invention, l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique, l'acide 5-(4-bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique, l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-chlorophényl)-1,3-oxazole-2-

carboxylique et l'acide 5-(2,4-dichlorophényl)-(4-chlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique, leurs esters éthyliques et leurs chlorures sont préférés.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les exemples, on utilise les abréviations suivantes :

F : point de fusion  
 BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate.  
 THF : tétrahydrofurane  
 TA : température ambiante  
 DCM : dichlorométhane  
 MeOH : méthanol.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d<sub>6</sub>. Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse) selon les conditions (a) ou (b) décrites ci-après. On mesure le pic moléculaire (MH<sup>+</sup>) et le temps de rétention (tr) en minutes.

Conditions (a) :

On utilise une colonne XTerra Waters<sup>®</sup> MS C18 commercialisée par Waters, de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : acétate d'ammonium (AcONH<sub>4</sub>) 10 mM dans l'eau à pH 7 ;
- solvant B : acétonitrile.

Gradient :

30	Temps (mn)	% A	% B
	0	100	0
	10	10	90
	15	10	90
	16	100	0
35	20	100	0

La détection UV est effectuée à  $\lambda = 220$  nm et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

Conditions (b) :

On utilise une colonne Xterra Waters<sup>®</sup> MS C18, commercialisée par Waters, de 5 2,1 x 30 mm, 3,5  $\mu$ m, à température ambiante, débit 1 mL/min.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,025 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
- solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 100 % en 2 minutes avec un 10 plateau à 100 % de B pendant 1 minute.

La détection UV est effectuée entre 210 nm et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique à pression atmosphérique.

EXEMPLE 1 : Composé N° 1

5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-N-pipéridin-1-yl-1,3-oxazole-2- 15 carboxamide.

1.1 : Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique.

1.1.1 : 2-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)éthanone.

Ce composé est préparé selon la demande de brevet WO 03/007887.

20 1.1.2 : 2-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)éthanoneoxime.

On met en suspension 2,15 g du composé de l'étape précédente dans 32 ml de MeOH et on ajoute un mélange de 3 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 5,40 g d'acétate de sodium, en solution dans 21 ml d'eau puis on chauffe à reflux pendant 18 heures. On concentre sous vide à moitié du volume puis on ajoute 50 ml d'eau. On 25 extrait au DCM puis on lave par de l'eau puis une solution de NaCl saturée. On obtient 2,24 g du composé attendu, F = 91°C.

1.1.3 : Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique.

On ajoute goutte à goutte 1,28 ml de chlorure d'oxalate d'éthyle sur 1,20 g de 30 l'oxime obtenue à l'étape précédente, on agite 15 minutes à TA, puis on chauffe à 120°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 50 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, puis on lave par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> le produit obtenu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/hexane (8/92 ; v/v). On 35 obtient 0,51 g du composé attendu.

1.2 : Acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique.

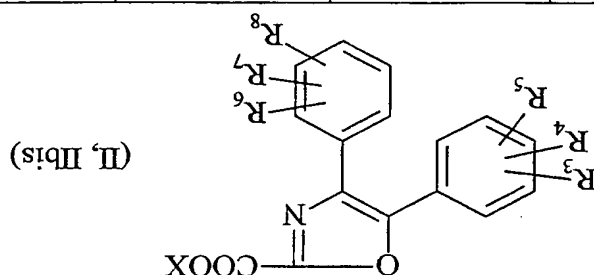
On prépare une solution contenant 1,02 g de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 25 ml de MeOH, 5 ml de THF et 0,2 ml d'eau et on ajoute 0,123 g de LiOH. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 1 heure et dernier puis versé sur une solution d'HCl à 5 % refroidi à 0°C. Le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 0,72 g du composé attendu, F = 90°C.

1.3 : 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-N-pipéridin-1-yl-1,3-oxazole-2-carboxamide.

On prépare une solution de l'acide obtenue à l'étape précédente dans 15 ml de DCM et 1,5 ml de THF et on ajoute 0,68 ml de triéthylamine puis 0,22 ml de 1-aminopipéridine, puis à 0°C, 0,91 g de BOP. On laisse sous agitation à TA pendant 16 heures. On verse le milieu réactionnel dans 50 ml d'eau glacée puis on extrait au DCM, lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, le produit obtenu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/hexane (10/90 ; v/v puis 20/80 ; v/v), puis par un mélange MeOH/DCM (3/97 ; v/v). Le produit obtenu est cristallisé dans l'éther isopropylique. On obtient 0,15 g du composé attendu, F = 165°C.

En procédant selon l'exemple 1 (étapes 1.1 et 1.2) on prépare les composés intermédiaires de formule (II) et (IIbis) décrits ci-après.

TABLÉAU 1



(II, IIbis)

Composés N°	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub>	X	Caractérisation (conditions)
2.1	4-Br	2,4-diCl	H	(a) MH <sup>+</sup> = 412 t <sub>r</sub> = 10,94
3.1	2,4-	4-Cl	Et	(a) MH <sup>+</sup> = 396 t <sub>r</sub> = 11,82
4.1	4-Cl	2-Cl	Et	(a) MH <sup>+</sup> = 362 t <sub>r</sub> = 11,00

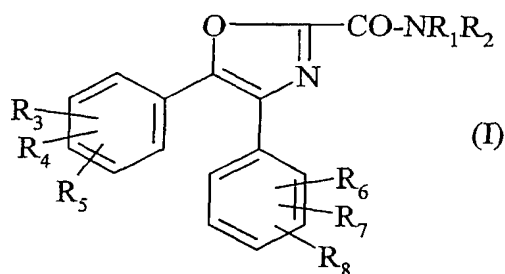
## EXEMPLE 2 : Composé N° 17

1-(1-(((4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl)carbonyl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone.

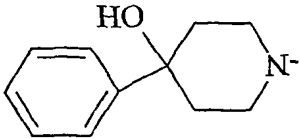
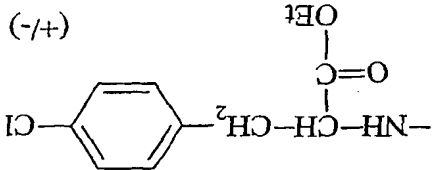
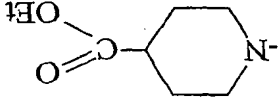
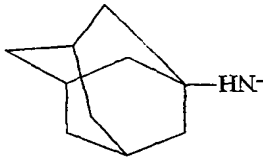
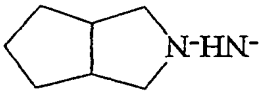
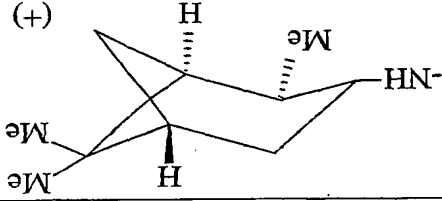
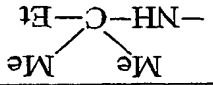

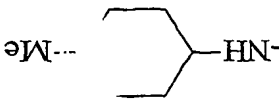
A une solution de 0,64 g de 4-phényl-4-acétylpipéridine dans 2 ml de toluène, placé sous azote, on ajoute à froid 1,58 ml de triméthylaluminium 2M dans le toluène. On laisse sous agitation 1 heure à TA puis on ajoute, goutte à goutte, 0,5 g du composé de la Préparation 1.1 dissout dans 2 ml de toluène sec, puis on chauffe à 60°C pendant 2 heures. On laisse revenir à TA puis on verse le milieu réactionnel sur de l'eau et l'on ajuste à pH = 5 par addition d'HCl à 5 %. On extrait 2 fois par AcOEt, puis on lave 2 fois par une solution saturée de NaCl. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis on concentre à sec. Après purification, on obtient 460 mg du composé attendu, F = 175,5-176,4.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans ce tableau Ph, Me et Et représentent respectivement les groupes phényle, méthyle, éthyle.

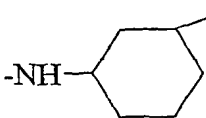
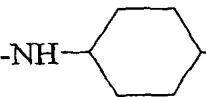
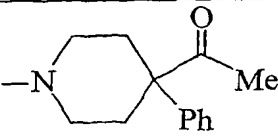
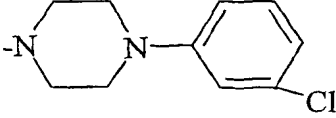
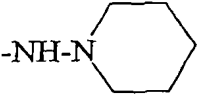
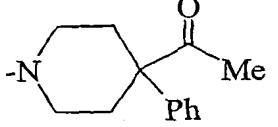
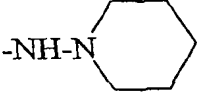
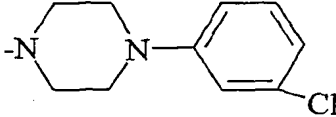
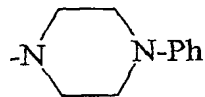
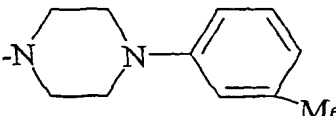
TABLEAU 2



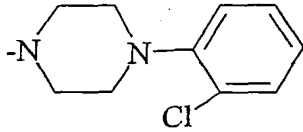
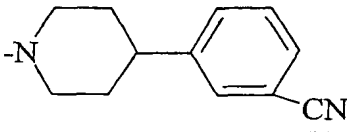

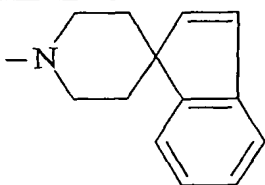
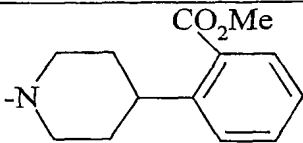
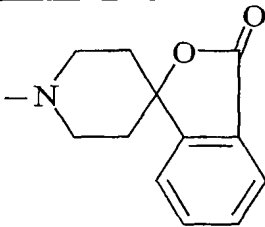
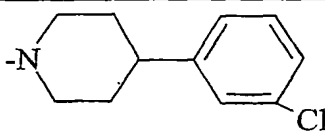
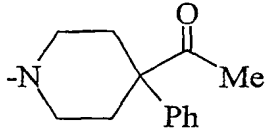
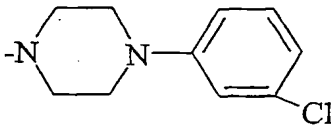
Composés N°	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse
1	4-Cl	2,4-diCl		F = 165°C	A
2	4-Cl	2,4-diCl		F = 174°C (b) MH <sup>+</sup> = 546 tr = 2,30	A

Composés	$R_3, R_4,$ $R_5$	$R_6, R_7,$ $R_8$	$NR_1R_2$	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse
3	4-Cl	2,4-diCl		(b) $MH^+ = 527$ $\tau = 2,41$	A
4	4-Cl	2,4-diCl		(b) $MH^+ = 577$ $\tau = 2,56$	A
5	4-Cl	2,4-diCl		(b) $MH^+ = 507$ $\tau = 2,47$	A
6	4-Cl	2,4-diCl		(b) $MH^+ = 501$ $\tau = 2,41$	A
7	4-Cl	2,4-diCl		(b) $MH^+ = 477$ $\tau = 2,10$	A
8	4-Cl	2,4-diCl		(b) $MH^+ = 503$ $\tau = 2,36$	A
9	4-Cl	2,4-diCl		(b) $MH^+ = 437$ $\tau = 2,45$	A
10	4-Cl	2,4-diCl		(b) $MH^+ = 461$ $\tau = 2,45$	A
11	4-Cl	2,4-diCl	 cis + trans	(b) $MH^+ = 463$ $\tau = 2,50$	A



Composés N°	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse
12	4-Cl	2,4-diCl	 cis + trans	(b) MH <sup>+</sup> = 463 tr = 2,49	A
13	4-Cl	2,4-diCl	 cis + trans	(b) MH <sup>+</sup> = 477 tr = 2,56	A
14	4-Br	2,4-diCl		F = 188-193°C (a) MH <sup>+</sup> = 597 tr = 12,37	A
15	4-Br	2,4-diCl		F = 147-151°C (a) MH <sup>+</sup> = 590 tr = 13,09	A
16	4-Br	2,4-diCl		F = 177-181°C (a) MH <sup>+</sup> = 494 tr = 10,94	A
17	2,4-diCl	4-Cl		F = 175°C (a) MH <sup>+</sup> = 553 tr = 12,45	B
18	2,4-diCl	4-Cl		F = 163°C (a) MH <sup>+</sup> = 450 tr = 10,98	B
19	2,4-diCl	4-Cl		F = 177-178°C (a) MH <sup>+</sup> = 546 tr = 12,91	B
20	4-Cl	2,4-diCl		F = 197°C (a) MH <sup>+</sup> = 512 tr = 12,25	B
21	4-Cl	2,4-diCl		F = 176°C (a) MH <sup>+</sup> = 526 tr = 12,58	B

Composés	N°	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse
22		4-Cl	2,4-diCl		F = 176°C (a) MH <sup>+</sup> = 587 tr = 12,70	B
23		4-Cl	2,4-diCl		(a) MH <sup>+</sup> = 608 tr = 12,13 mousse	B
24		4-Cl	2,4-diCl		F = 194°C MH <sup>+</sup> = 554 tr = 10,01	A
25		4-Cl	2,4-diCl		F = 153°C MH <sup>+</sup> = 542 tr = 12,21	B
26		4-Cl	2,4-diCl		F = 145°C MH <sup>+</sup> = 553 tr = 11,52	B
27		4-Cl	2,4-diCl		F = 180°C (a) MH <sup>+</sup> = 546 tr = 12,78	B
28		4-Cl	2,4-diCl		F = 239°C (a) MH <sup>+</sup> = 554 tr = 11,56	B
29		4-Cl	2,4-diCl		F = 230°C (a) MH <sup>+</sup> = 561 tr = 7,64	A
30						
35		4-Cl	2,4-diCl		F = 192°C (a) MH <sup>+</sup> = 530 tr = 12,41	B

Composés N°	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub> , R <sub>8</sub>	/ NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse
31	4-Cl	2,4-diCl		F = 143°C (a) MH <sup>+</sup> = 546 tr = 13,00	B
32	4-Cl	2,4-diCl		F = 160°C (a) MH <sup>+</sup> = 536 tr = 12,08	B
33	4-Cl	2,4-diCl		F = 194°C (a) MH <sup>+</sup> = 536 tr = 12,16	B
34	4-Cl	2,4-diCl		F = 215°C (a) MH <sup>+</sup> = 535 tr = 12,90	A
35	4-Cl	2,4-diCl		F = 96°C (a) MH <sup>+</sup> = 569 tr = 12,53	A
36	4-Cl	2,4-diCl		F = >250°C (a) MH <sup>+</sup> = 553 tr = 10,52	A
37	4-Cl	2,4-diCl		F = 88°C (a) MH <sup>+</sup> = 545 tr = 13,14	A
38	4-Cl	2-Cl		F = 79°C (a) MH <sup>+</sup> = 519 tr = 11,54	B
39	4-Cl	2-Cl		F = 59°C (a) MH <sup>+</sup> = 512 tr = 12,18	B

- Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC<sub>50</sub> compris entre 10<sup>-6</sup>M et 10<sup>-9</sup>M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).
- La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980 ; M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.
- La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.
- Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de médicaments destinés à traiter ou à prévenir les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>.
- Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des troubles psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.
- Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinesies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.
- Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des déficits mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies

neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

5 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

10 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être  
15 utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de la stéatose hépatique, de la stéatohépatite, de l'asthme, de la bronchite chronique, de la bronchopneumopathie chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et  
20 virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement de l'ostéoporose.

25 Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; les troubles de l'attention et de l'activité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des déficits mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique.

35

- Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.
- Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.
- Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.
- Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats ou hydrates.
- Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartenant également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.
- Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.
- Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantagusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

	Composé selon l'invention	:	50,0 mg
	Mannitol	:	223,75 mg
5	Croscarmellose sodique	:	6,0 mg
	Amidon de maïs	:	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

10

15

20

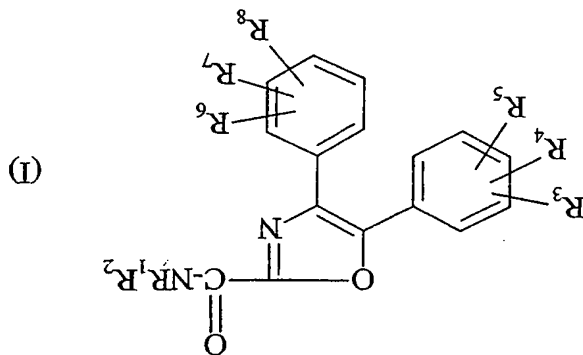
25

30

35

# REVENDECATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>2</sub> représente :

15 un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;

un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

un 1,2,3,4-tétrahydronaphthalényle - 1 ou - 2 ;

20 un radical hétérocyclique monoxygéné ou monosoufré, saturé de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

un radical hétérocyclique monooxoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoyloxycarbonyl ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyl ;

25 un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoyloxycarbonyl et non substitué ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoy, trifluorométhyle ;

un groupement NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ;

- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent

35 soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle ;



- . soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou disubstitué par des groupes identiques ou différents choisis parmi un groupe phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonylamino, ou par un groupement CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;
- 5 les groupes phényles ou benzyles substituant lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe méthyle, hydroxyle, méthoxy, cyano, acétyle ou méthoxycarbonyle ;
- . soit un radical spiro[1*H*-inden-1,4'-pipéridine] ou un radical 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridine], ledit radical étant non substitué ou substitué par un
- 10 groupe oxo ;
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ; à la condition que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;
- 15 - R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R<sub>10</sub> représente un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényle ou C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 20 - ou R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe substituant choisi parmi un groupe hydroxyle,
- 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle ou un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome
- 30 d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 3 à 7 atomes contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;
- 35 - Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent
    - . soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle ;
    - . soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par des groupes identiques ou différents choisis parmi un groupe phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxyalcoylamino ;
  - les groupes phényles ou benzyles substituant lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe méthyle ;
  - R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ; à la condition que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;
  - n représente 0, 1 ou 2 ;
  - Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote ils sont liés constituent
    - . soit un radical pipérazin-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle ;
    - . soit un radical pipéridin-1-yle mono ou disubstitué par un groupe phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxyalcoylamino, ou par un groupement CONR<sub>1</sub>R<sub>12</sub> ou NR<sub>1</sub>R<sub>12</sub> ;
  - les groupes phényles ou benzyles substituant lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe méthyle, méthoxy, acétyle, méthoxycarbonyle ;
  - . soit un radical spirane [1H-inden-1,4'-pipéridine] ou un radical 3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridine], ledit radical étant non substitué ou substitué par un groupe oxo ;
  - R<sub>1</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome

d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 3 à 7 atomes contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;

- 5 - R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ; à la condition que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ; préférentiellement R<sub>3</sub> représente un 4-chloro ou 4-bromo, et R<sub>6</sub> représente un 2-chloro, R<sub>7</sub> représentent un 4-chloro ou un atome d'hydrogène et R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> représentent un atome d'hydrogène ;

10 à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

- 15 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent :  
soit un radical pipérazin-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ;  
soit un radical pipéridin-1-yle non substitué ou gemdisubstitué par un groupe phényle ou pipéridin-1-yle, et par un groupe cyano, acétyle, aminocarbonyl ou pyrrolidin-1-ylcarbonyl ;

20 le groupe phényle substituant lesdits radicaux étant non substitué ou substitué par un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou par un groupe méthyle, méthoxy, hydroxyle, cyano ou acétyle ;

soit un radical spiro[1*H*-inden-1,4'-pipéridine]

soit un radical 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridin]-3-one ;

- R<sub>3</sub> est un 4-bromo ou un 4-chloro ;

25 - R<sub>6</sub> est un 2-chloro ;

- R<sub>7</sub> est un 4-chloro ou un atome d'hydrogène ;

- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> représentent un atome d'hydrogène ;

à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

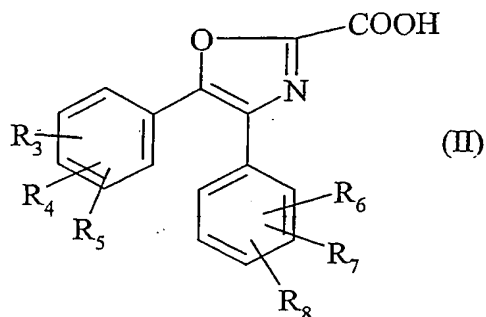
- 30 5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :

1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(3-méthylphényl)pipérazine ;

1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(3-méthoxyphényl)pipérazine ;

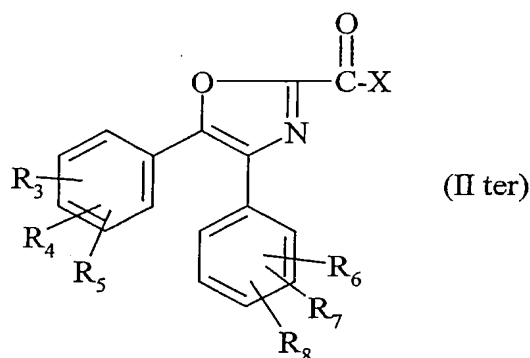
35 1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(4-chlorophényl)pipérazine ;

35		
30	6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on traite l'acide de formule (II) ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :	
25	solvat. à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de phénylpipéridin-4-yl]éthanone ;	
20	1-(1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(3-chlorophényl)pipérazine ; phénylpipéridin-4-yl]éthanone ; 1-(1-{[5-(4-Bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-bipipéridine-4'-carboxamide ; 1-(1-{[5-(4-Bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-	
15	1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-1,4'-yl]carbonyl}pipérazine ; 1-(3-Chlorophényl)-4-{[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-phénylpipéridine-4-carbonitrile ; 1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-	
10	phénylpipéridin-4-yl]éthanone ; 1-(1-{[4-(2-Chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-bipipéridine-4'-carboxamide ; 1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-1,4'-carbonyl}pipérazin-1-yl]phényl]éthanone ; 1-[4-(4-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]	
5	phénylpipéridine-4-carboxamide ; 1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-oxazol-2-yl]carbonyl}pipéridin-4-yl]éthanone ; 1-(4-(4-Chlorophényl)-1-{[5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-chlorophényl]pipérazine ; 1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(2-fluorophényl)pipérazine ; 1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(3-	



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (III) dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour (I).

7. Composé de formule :



dans laquelle :

- X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ou benzyle ;
- $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement  $\text{S}(\text{O})_n\text{Alk}$  ;
- Alk représente un  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;

à la condition que  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  ne soient pas simultanément l'hydrogène.

8. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).
9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel

pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des troubles de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

10

15

20

25

30

35

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 septembre 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/080357 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 413/06**, 491/10, 263/34

**RINALDI-CARMONA, Murielle** [FR/FR]; 2, rue de  
Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2005/000321

(74) Mandataire : **KUGEL, Dominique**; Sanofi-Aventis, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :  
11 février 2005 (11.02.2005)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0401507 13 février 2004 (13.02.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **AR-  
NAUD-TAILLADES, Joëlle** [FR/FR]; 284, rue de la  
Piscine, F-34080 Montpellier (FR). **BARTH, Francis**  
[FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680 Saint  
Georges d'Orques (FR). **CONGY, Christian** [FR/FR]; 58,  
allée de la Marquise, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

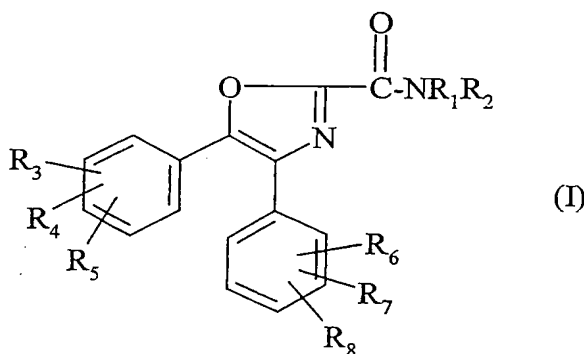
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: OXAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'OXAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of  
formula (I) where R<sub>1</sub> = H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, R<sub>2</sub> = C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> alkyl,  
a C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> non-aromatic carbocyclic group, a 1,2,3,4-tetrahy-  
dronaphthalenyl, a heterocyclic group, a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkylene  
group with a carbocyclic group, a phenylalkylene group,  
a NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> group, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, together with the nitrogen  
atom to which they are bonded, are either a piperazin-1-yl  
or 1,4-diazepan-1-yl, or a piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl,  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> independently = H or halogen, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, trifluoromethyl or S(O)<sub>n</sub>Alk group in  
the form of a base or acid addition salts and in the hydrated  
or solvated state. The invention further relates to a method  
for preparation and therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : - R<sub>1</sub> représente l'hy-  
drogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; - R<sub>2</sub> représente un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ; un  
1,2,3,4-tétrahydronaphtalényle ; un radical hétérocyclique ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène portant un radical carbocyclique ; un grou-  
pement phénylalkylène ; un groupement NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ; - ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit  
un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle ; soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ; - R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> re-  
présentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy,  
trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ; à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de  
solvat. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/080357 A3



— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

**(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:**

15 décembre 2005

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/FR2005/000321

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/06 C07D491/10 C07D263/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/078413 A (MCCREARY ANDREW C ; DIJKSMAN JESSICA A R (NL); HERREMANS ARNOLDUS H J) 25 September 2003 (2003-09-25) page 7, line 15 - line 16; example 1	1-10
Y	WO 03/007887 A (PLUMMER CHRISTOPHER W ; FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MILLS) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application page 82; example 75	1-10
Y	WO 03/027076 A (HERREMANS ARNOLDUS H J ; KRUSE CORNELIS G (NL); LANGE JOSEPHUS H M (NL) 3 April 2003 (2003-04-03) page 12, line 20; example 10	1-10
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2005

Date of mailing of the international search report

05/10/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/FR2005/000321

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/063781 A (HAGMANN WILLIAM K ; QI HONGBO (US); MERCK & CO INC (US); SHAH SHRENIK) 7 August 2003 (2003-08-07) examples 4,31 -----	1-10
Y	RINALDI-CARMONA M ET AL: "SR141716A, A POTENT AND SELECTIVE ANTOGONIST OF THE BRAIN CANNABINOID RECEPTOR" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 350, no. 2/3, 1994, pages 240-244, XPO02044764 ISSN: 0014-5793 the whole document -----	1-10
Y	WO 00/46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTINEZ) 10 August 2000 (2000-08-10) the whole document -----	1-10
Y	WO 96/36617 A (G.D. SEARLE & CO; TALLEY, JOHN, J; BERTENSHAW, STEPHEN; ROGIER, DONALD) 21 November 1996 (1996-11-21) abrégé; revendications; chevauchement (R:aminocarbonyl+R2:alkyl)claims -----	1-10
A	WO 03/082191 A (DEBENHAM JOHN S ; FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MEURER LAURA) 9 October 2003 (2003-10-09) abstract; example 64 -----	1-10
X	FR 2 085 675 A (SERONO IST FARM) 31 December 1971 (1971-12-31) * composés écartés: exemple 2; tableau page 7: composés 1 et 2 * -----	1,8-10
X	WO 94/27980 A (G.D. SEARLE & CO; NORMAN, BRYAN, H; LEE, LEN, F; MASFERRER, JAIME, L;) 8 December 1994 (1994-12-08) revendication 4: page 112, lignes 24-25; page 116, lignes 26-27 -----	7
X,P	WO 2004/065374 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; YAMAMOTO, HIROFUMI; ISHIDA, JUNYA; T) 5 August 2004 (2004-08-05) exemple 5, page 32; exemple 163, page 145 -----	7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000321

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03078413	A	25-09-2003	AU 2003219164 A1 BR 0306150 A CA 2462692 A1 CN 1592744 A MX PA04004741 A US 2004266841 A1	29-09-2003 19-10-2004 25-09-2003 09-03-2005 02-08-2004 30-12-2004
WO 03007887	A	30-01-2003	NONE	
WO 03027076	A	03-04-2003	BR 0212481 A CA 2457444 A1 CN 1556703 A HR 20040185 A2 HU 0402150 A2 JP 2005504805 T MX PA04002669 A NO 20041171 A US 2004235854 A1	24-08-2004 03-04-2003 22-12-2004 31-08-2004 28-02-2005 17-02-2005 18-06-2004 21-06-2004 25-11-2004
WO 03063781	A	07-08-2003	NONE	
WO 0046209	A	10-08-2000	AT 252562 T AU 754771 B2 AU 2298900 A BG 105749 A BR 0007895 A CA 2358885 A1 CN 1346349 A CZ 20012697 A3 DE 60006070 D1 DE 60006070 T2 DK 1150961 T3 EE 200100399 A EP 1150961 A1 ES 2208267 T3 FR 2789079 A1 HK 1039329 A1 HR 20010564 A1 HU 0201278 A2 ID 29534 A JP 2002536366 T NO 20013736 A NZ 512886 A PL 350030 A1 PT 1150961 T RU 2216542 C2 SK 10872001 A3 TR 200102054 T2 TW 581764 B US 6432984 B1	15-11-2003 21-11-2002 25-08-2000 28-02-2002 30-10-2001 10-08-2000 24-04-2002 17-10-2001 27-11-2003 22-07-2004 01-03-2004 15-10-2002 07-11-2001 16-06-2004 04-08-2000 16-04-2004 31-08-2002 28-12-2002 06-09-2001 29-10-2002 28-09-2001 25-10-2002 21-10-2002 27-02-2004 20-11-2003 03-12-2001 21-05-2002 01-04-2004 13-08-2002
WO 9636617	A	21-11-1996	AU 5860396 A CA 2221692 A1 EP 0825989 A1 JP 11509835 T	29-11-1996 21-11-1996 04-03-1998 31-08-1999
WO 03082191	A	09-10-2003	AU 2003225964 A1 CA 2479744 A1	13-10-2003 09-10-2003

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2005/000321

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Pub. date
WO 03082191	A	EP 1492784 A2	05-05
FR 2085675	A	31-12-1971	
		CA 949580 A1	18-01-1974
		CH 555846 A	15-11-1974
		DE 2110363 A1	16-09-1971
		GB 1293702 A	25-10-1972
		IT 1043805 B	29-02-1980
		JP 50004663 B	22-02-1975
		US 3869455 A	04-03-1975
WO 9427980	A	08-12-1994	
		AT 221054 T	15-08-2002
		AU 6949594 A	20-12-1994
		CA 2161769 A1	08-12-1994
		DE 69431056 D1	29-08-2002
		DE 69431056 T2	16-01-2003
		DK 699192 T3	04-11-2002
		EP 0699192 A1	06-03-1996
		ES 2180580 T3	16-02-2003
		JP 8510736 T	12-11-1996
		PT 699192 T	31-12-2002
		US 5380738 A	10-01-1995
		US 5719163 A	17-02-1998
WO 2004065374	A	05-08-2004	
		US 2004157891 A1	12-08-2004

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR2005/000321

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07D413/06 C07D491/10 C07D263/34

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 03/078413 A (MCCREARY ANDREW C ; DIJKSMAN JESSICA A R (NL); HERREMANS ARNOLDUS H J) 25 septembre 2003 (2003-09-25) page 7, ligne 15 - ligne 16; exemple 1 -----	1-10
Y	WO 03/007887 A (PLUMMER CHRISTOPHER W ; FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MILLS) 30 janvier 2003 (2003-01-30) cité dans la demande page 82; exemple 75 -----	1-10
Y	WO 03/027076 A (HERREMANS ARNOLDUS H J ; KRUSE CORNELIS G (NL); LANGE JOSEPHUS H M (NL) 3 avril 2003 (2003-04-03) page 12, ligne 20; exemple 10 ----- -/--	1-10

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 septembre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/10/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 03/063781 A (HAGMANN WILLIAM K ; QI HONGBO (US); MERCK & CO INC (US); SHAH SHRENIK) 7 août 2003 (2003-08-07) exemples 4,31 -----	1-10
Y	RINALDI-CARMONA M ET AL: "SR141716A, A POTENT AND SELECTIVE ANTOGONIST OF THE BRAIN CANNABINOID RECEPTOR" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 350, no. 2/3, 1994, pages 240-244, XP002044764 ISSN: 0014-5793 le document en entier -----	1-10
Y	WO 00/46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTINEZ) 10 août 2000 (2000-08-10) le document en entier -----	1-10
Y	WO 96/36617 A (G.D. SEARLE & CO; TALLEY, JOHN, J; BERTENSHAW, STEPHEN; ROGIER, DONALD) 21 novembre 1996 (1996-11-21) abrégé; revendications; chevauchement (R:aminocarbonyl+R2:alkyl)revendications -----	1-10
A	WO 03/082191 A (DEBENHAM JOHN S ; FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MEURER LAURA) 9 octobre 2003 (2003-10-09) abrégé; exemple 64 -----	1-10
X	FR 2 085 675 A (SERONO IST FARM) 31 décembre 1971 (1971-12-31) * composés écartés: exemple 2; tableau page 7: composés 1 et 2 * -----	1,8-10
X	WO 94/27980 A (G.D. SEARLE & CO; NORMAN, BRYAN, H; LEE, LEN, F; MASFERRER, JAIME, L;) 8 décembre 1994 (1994-12-08) revendication 4: page 112, lignes24-25; page 116, lignes 26-27 -----	7
X,P	WO 2004/065374 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; YAMAMOTO, HIROFUMI; ISHIDA, JUNYA; T) 5 août 2004 (2004-08-05) exemple 5, page 32; exemple 163, page 145 -----	7

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR2005/000321

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03078413	A	25-09-2003	AU 2003219164 A1	29-09-2003
			BR 0306150 A	19-10-2004
			CA 2462692 A1	25-09-2003
			CN 1592744 A	09-03-2005
			MX PA04004741 A	02-08-2004
			US 2004266841 A1	30-12-2004
WO 03007887	A	30-01-2003	AUCUN	
WO 03027076	A	03-04-2003	BR 0212481 A	24-08-2004
			CA 2457444 A1	03-04-2003
			CN 1556703 A	22-12-2004
			HR 20040185 A2	31-08-2004
			HU 0402150 A2	28-02-2005
			JP 2005504805 T	17-02-2005
			MX PA04002669 A	18-06-2004
			NO 20041171 A	21-06-2004
			US 2004235854 A1	25-11-2004
WO 03063781	A	07-08-2003	AUCUN	
WO 0046209	A	10-08-2000	AT 252562 T	15-11-2003
			AU 754771 B2	21-11-2002
			AU 2298900 A	25-08-2000
			BG 105749 A	28-02-2002
			BR 0007895 A	30-10-2001
			CA 2358885 A1	10-08-2000
			CN 1346349 A	24-04-2002
			CZ 20012697 A3	17-10-2001
			DE 60006070 D1	27-11-2003
			DE 60006070 T2	22-07-2004
			DK 1150961 T3	01-03-2004
			EE 200100399 A	15-10-2002
			EP 1150961 A1	07-11-2001
			ES 2208267 T3	16-06-2004
			FR 2789079 A1	04-08-2000
			HK 1039329 A1	16-04-2004
			HR 20010564 A1	31-08-2002
			HU 0201278 A2	28-12-2002
			ID 29534 A	06-09-2001
			JP 2002536366 T	29-10-2002
			NO 20013736 A	28-09-2001
			NZ 512886 A	25-10-2002
			PL 350030 A1	21-10-2002
			PT 1150961 T	27-02-2004
			RU 2216542 C2	20-11-2003
			SK 10872001 A3	03-12-2001
			TR 200102054 T2	21-05-2002
			TW 581764 B	01-04-2004
			US 6432984 B1	13-08-2002
WO 9636617	A	21-11-1996	AU 5860396 A	29-11-1996
			CA 2221692 A1	21-11-1996
			EP 0825989 A1	04-03-1998
			JP 11509835 T	31-08-1999
WO 03082191	A	09-10-2003	AU 2003225964 A1	13-10-2003
			CA 2479744 A1	09-10-2003

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR2005/000321

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03082191	A		EP 1492784 A2	05-01-2005
FR 2085675	A	31-12-1971	CA 949580 A1	18-06-1974
			CH 555846 A	15-11-1974
			DE 2110363 A1	16-09-1971
			GB 1293702 A	25-10-1972
			IT 1043805 B	29-02-1980
			JP 50004663 B	22-02-1975
			US 3869455 A	04-03-1975
WO 9427980	A	08-12-1994	AT 221054 T	15-08-2002
			AU 6949594 A	20-12-1994
			CA 2161769 A1	08-12-1994
			DE 69431056 D1	29-08-2002
			DE 69431056 T2	16-01-2003
			DK 699192 T3	04-11-2002
			EP 0699192 A1	03-03-1996
			ES 2180580 T3	16-02-2003
			JP 8510736 T	12-11-1996
			PT 699192 T	31-12-2002
			US 5380738 A	10-01-1995
			US 5719163 A	17-02-1998
WO 2004065374	A	05-08-2004	US 2004157891 A1	12-08-2004